

# 國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

## 主動脈剝離流行病學特徵、治療與預後之性別差異分析(L03)

報告類別：成果報告  
計畫類別：個別型計畫  
計畫編號：MOST 110-2629-B-039-001-  
執行期間：110年08月01日至111年12月31日  
執行單位：中國醫藥大學公共衛生學系

計畫主持人：陳培君  
共同主持人：張穎宜、張詩聖

計畫參與人員：此計畫無其他參與人員

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關衛生福利部  
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)  
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 112 年 04 月 03 日

中文摘要：研究背景與目的：主動脈剝離(aortic dissection, AD)是最常見的急性主動脈症候群，已知AD的流行病學特徵有性別差異，但性別特定的研究仍然有限，尤其缺乏危險因子的性別差異評估。本計畫描繪男性、女性AD的流行病學特徵、預後與年代變化趨勢，並探討共病、危險因子和AD的關聯強度是否有性別差異。

研究方法：運用台灣全民健康保險資料、死因登錄檔，進行兩個子研究。在描述性研究中，擷取2005年至2018年期間初次診斷的AD病人，依男性、女性，分別描繪AD發生率、住院後30日死亡率，並觀察年代趨勢，並以邏輯斯回歸模型控制干擾因子後，估計勝算比(odds ratio, OR)與95%信賴區間(confidence interval, CI)以評估性別差異。追蹤觀察至2018年底，以Cox涉險模型(Cox proportional hazard model)估計涉險比和95% CI，評估性別和長期死亡率的關聯。在病例對照研究中，分別就男性、女性，以1:10選取無AD對照組，配對AD診斷年與出生年，以條件式邏輯斯回歸模型估計女性對男性的相對OR (relative OR)，探討危險因子和AD的關聯之性別差異。

研究結果：新診斷AD之男、女性分別為16368、7052人；其中，住院的比例分別為97.3%、95.6%；在住院病人中，男性、女性接受手術治療的比例分別為38.4%、37.4%。男性、女性平均每年AD發生率(95% CI)分別為每十萬人12.69 (12.50 - 12.89)、5.34 (5.22 - 5.47)；兩性之年齡標準化發生率皆無顯著年代變化。男性、女性的30日死亡率分別為18.1%、14.1%，以男性為參考組，校正後OR為1.19 (95% CI 1.10-1.29)，此性別差異僅出現在未接受手術者(手術與性別的交互作用 $P < 0.001$ )。將性別、是否手術分為四層進行年代變化分析，男性有接受手術者當中，30日死亡率隨年代降低，但其他分層組別之30日死亡率無顯著年代變化。女性的長期死亡率高於男性，分別為每千人年130.33、109.98。以迴歸分析控制干擾因子後，未接受手術者之長期死亡率無顯著性別差異，而有手術者當中，女性長期死亡率較男性低(涉險比0.84，95% CI 0.78-0.91)。病例對照研究結果顯示，男性、女性的AD危險因子相似，但心房顫動、慢性腎臟病、曾接受冠狀動脈繞道手術和AD的關聯強度在女性高於男性；校正後之女性對男性的relative OR (95% CI)分別為1.46 (1.24-1.72)、1.33 (1.15-1.53)、2.34 (0.90-6.12)。結論：台灣女性的AD發生率低於男性。在未接受手術群體中，女性住院後30日死亡率高於男性。腎臟病、心房顫動、冠狀動脈繞道術和AD的關聯強度在女性明顯高於男性。

中文關鍵詞：主動脈剝離；心血管疾病；性別差異；流行病學特徵；死亡率

英文摘要：Background and purpose: Although sex differences in the epidemiological features of aortic dissection (AD) are known, few studies have focused on sex-specific analysis. Furthermore, whether there were sex differences in the associations of comorbidities and risk factors with AD is unclear. We compared incidence, surgical treatment, and mortality between men and women, and evaluated sex differences in the risk factors of AD.

Methods: Two analyses using claims data from a universal

health insurance program linked to the National Death Registry in Taiwan were performed. In the descriptive analysis, we identified men and women with newly diagnosed AD from 2005 to 2018 and measured the incidence and the 30-day mortality since hospital admission for AD. Logistic regression models were used to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for 30-day mortality comparing women with men. Sex differences in long-term mortality followed-up until 2018 were also assessed using Cox proportional hazard models which produced the hazard ratios (HRs) and 95% CIs. In the case-control analysis, a matched control group without AD was selected based on a 10:1 ratio for men and women separately. Conditional logistic regression models were used to evaluate the risk factors of AD. To evaluate sex differences, we calculated the ratio of women to men ORs (relative ORs) and 95% CIs for each risk factor.

Results: A total of 16368 men and 7052 women with AD were identified; 97.3% and 95.6% of them were hospitalized, respectively. Among hospitalized patients, proportion of receiving surgical treatment was 38.4% among men and 37.4% among women. The annual incidence of AD was greater in men than in women (12.69 vs. 5.34 per 100,000), and the age-standardization incidence was stable over the 14 years in both sexes. The 30-day mortality was greater in women than in men (18.1% vs. 14.1%; adjusted OR [95% CI], 1.19 [1.10 - 1.29]), and the sex difference was observed mainly in patients not treated with surgery (P for interaction <0.001). In the temporal trend analysis stratified by sex and surgery, the 30-day mortality declined over time in male patients undergoing surgery, but no temporal change was found in other patient subgroups. The long-term mortality was greater in women than in men (130.33 vs. 109.98, per 1000 person-years). After controlling for potential confounders, no sex differences were observed among patients without surgery, whereas the long-term mortality was lower in women than in men in the surgery group (HR=0.84, 95% CI 0.78-0.91). In the case-control analysis, atrial fibrillation, chronic kidney disease, and coronary artery bypass graft surgery were associated with a greater increase in the odds of AD occurrence in women than in men. The relative ORs (95% CI) were 1.46 (1.24-1.72), 1.33 (1.15-1.53), 2.34 (0.90-6.12), respectively.

Conclusions: In Taiwan, the incidence of AD was greater in men than in women. The 30-day mortality was greater in women than in men among patients who did not undergo surgery. Stronger associations of atrial fibrillation, chronic kidney disease, and coronary artery bypass graft

surgery with AD in women than in men require further attention.

英文關鍵詞：aortic dissection; cardiovascular disease; sex difference; epidemiology; mortality

## 目錄

中文摘要.....	I
Abstract.....	II
一、 前言與研究目的.....	1
二、 文獻探討.....	3
三、 研究方法.....	6
四、 結果與討論.....	10
五、 參考文獻.....	33

## 中文摘要

**研究背景與目的：**主動脈剝離(aortic dissection, AD)是最常見的急性主動脈症候群，已知 AD 的流行病學特徵有性別差異，但性別特定的研究仍然有限，尤其缺乏危險因子的性別差異評估。本計畫描繪男性、女性 AD 的流行病學特徵、手術治療、預後與年代變化趨勢，並探討共病、危險因子和 AD 的關聯強度是否有性別差異。

**研究方法：**運用台灣全民健康保險資料、死因登錄檔，進行兩個子研究。在描述性研究中，擷取 2005 年至 2018 年期間初次診斷的 AD 病人，依男性、女性，分別描繪 AD 發生率、住院後 30 日死亡率，並觀察年代趨勢，並以邏輯斯回歸模型控制干擾因子後，估計勝算比(odds ratio, OR)與 95%信賴區間(confidence interval, CI)以評估性別差異。追蹤觀察至 2018 年底，以 Cox 涉險模型(Cox proportional hazard model)估計涉險比和 95% CI，評估性別和長期死亡率的關聯。在病例對照研究中，分別就男性、女性，以 1:10 選取無 AD 對照組，配對 AD 診斷年與出生年，以條件式邏輯斯回歸模型估計女性對男性的相對 OR (relative OR)，探討危險因子和 AD 的關聯之性別差異。

**研究結果：**新診斷 AD 之男、女性分別為 16368、7052 人；其中，住院的比例分別為 97.3%、95.6%；在住院病人中，男性、女性接受手術治療的比例分別為 38.4%、37.4%。男性、女性平均每年 AD 發生率(95% CI)分別為每十萬人 12.69 (12.50–12.89)、5.34 (5.22–5.47)；兩性之年齡標準化發生率皆無顯著年代變化。男性、女性的 30 日死亡率分別為 18.1%、14.1%，以男性為參考組，校正後 OR 為 1.19 (95% CI 1.10-1.29)，此性別差異僅出現在未接受手術者(手術與性別的交互作用  $P < 0.001$ )。將性別、是否手術分為四層進行年代變化分析，男性有接受手術者當中，30 日死亡率隨年代降低，但其他分層組別之 30 日死亡率無顯著年代變化。女性的長期死亡率高於男性，分別為每千人年 130.33、109.98。以迴歸分析控制干擾因子後，未接受手術者之長期死亡率無顯著性別差異，而有手術者當中，女性長期死亡率較男性低(涉險比 0.84，95% CI 0.78-0.91)。病例對照研究結果顯示，男性、女性的 AD 危險因子相似，但心房顫動、慢性腎臟病、曾接受冠狀動脈繞道手術和 AD 的關聯強度在女性高於男性；校正後之女性對男性的 relative OR (95% CI)分別為 1.46 (1.24-1.72)、1.33 (1.15-1.53)、2.34 (0.90-6.12)。

**結論：**台灣女性的 AD 發生率低於男性。在未接受手術群體中，女性住院後 30 日死亡率高於男性。腎臟病、心房顫動、冠狀動脈繞道術和 AD 的關聯強度在女性明顯高於男性。

**關鍵詞：**主動脈剝離；心血管疾病；性別差異；流行病學特徵；死亡率

## Abstract

**Background and purpose:** Although sex differences in the epidemiological features of aortic dissection (AD) are known, few studies have focused on sex-specific analysis. Furthermore, whether there were sex differences in the associations of comorbidities and risk factors with AD is unclear. We compared incidence, surgical treatment, and mortality between men and women, and evaluated sex differences in the risk factors of AD.

**Methods:** Two analyses using claims data from a universal health insurance program linked to the National Death Registry in Taiwan were performed. In the descriptive analysis, we identified men and women with newly diagnosed AD from 2005 to 2018 and measured the incidence and the 30-day mortality since hospital admission for AD. Logistic regression models were used to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for 30-day mortality comparing women with men. Sex differences in long-term mortality followed-up until 2018 were also assessed using Cox proportional hazard models which produced the hazard ratios (HRs) and 95% CIs. In the case-control analysis, a matched control group without AD was selected based on a 10:1 ratio for men and women separately. Conditional logistic regression models were used to evaluate the risk factors of AD. To evaluate sex differences, we calculated the ratio of women to men ORs (relative ORs) and 95% CIs for each risk factor.

**Results:** A total of 16368 men and 7052 women with AD were identified; 97.3% and 95.6% of them were hospitalized, respectively. Among hospitalized patients, proportion of receiving surgical treatment was 38.4% among men and 37.4% among women. The annual incidence of AD was greater in men than in women (12.69 vs. 5.34 per 100,000), and the age-standardization incidence was stable over the 14 years in both sexes. The 30-day mortality was greater in women than in men (18.1% vs. 14.1%; adjusted OR [95% CI], 1.19 [1.10–1.29]), and the sex difference was observed mainly in patients not treated with surgery (P for interaction <0.001). In the temporal trend analysis stratified by sex and surgery, the 30-day mortality declined over time in male patients undergoing surgery, but no temporal change was found in other patient subgroups. The long-term mortality was greater in women than in men (130.33 vs. 109.98, per 1000 person-years). After controlling for potential confounders, no sex differences were observed among patients without surgery, whereas the long-term mortality was lower in women than in men in the surgery group (HR=0.84, 95% CI 0.78-0.91). In the case-control analysis, atrial fibrillation, chronic kidney disease, and coronary artery bypass graft surgery were associated with a greater increase in the

odds of AD occurrence in women than in men. The relative ORs (95% CI) were 1.46 (1.24-1.72), 1.33 (1.15-1.53), 2.34 (0.90-6.12), respectively.

**Conclusions:** In Taiwan, the incidence of AD was greater in men than in women. The 30-day mortality was greater in women than in men among patients who did not undergo surgery. Stronger associations of atrial fibrillation, chronic kidney disease, and coronary artery bypass graft surgery with AD in women than in men require further attention.

**Key words:** aortic dissection; cardiovascular disease; sex difference; epidemiology; mortality



## 一、前言與研究目的

主動脈剝離(aortic dissection, AD)是最常見的急性主動脈症候群，醫療人員通常將 AD 分為 A、B 兩型，A 型 AD 主要採用手術治療，B 型 AD 則採用藥物治療為主(降血壓與內科治療)。根據歐美地區的研究估計，AD 的年發生約為 3.5/100,000 人至 7.2/100,000 人<sup>1-4</sup>，雖然發生率低，但卻是緊急、致命的疾病。A 型 AD 佔整體 AD 約 67%，致死率較 B 型 AD 為高，A 型 AD 發生後，若未接受手術治療，致死率約為 50%<sup>5,6</sup>。此外，AD 發生率隨年齡增加而上升，而且年長者預後較差，在現今高齡社會趨勢下，AD 的疾病監測和防治是重要健康議題。

在過去數十年間，微創手術等治療技術有明顯進展，AD 的治療方式也隨年代不同。國際急性主動脈剝離登錄研究(International Registry of Acute Aortic Dissection)顯示，從 1996 至 2013 年，A 型 AD 病人接受手術的比例從 78.7% 增加至 90.2%，B 型 AD 病人則是接受血管內治療(endovascular management)的比例顯著增加，由 7.3% 增至 30.9%。A 型 AD 病人的住院死亡率有明顯改善，1996 年至 2013 年間，由 31.4% 降至 21.7%，但 B 型 AD 病人的住院死亡率無明顯差異，約為 12.1% 至 14.1% 的範圍間<sup>7</sup>。西班牙的研究也顯示類似趨勢<sup>8</sup>。在存活率增加、使用較高價的治療方式(例如血管內治療、修復等)之趨勢下，可預期 AD 的健康照護、治療的醫療負擔會持續增加，在近幾年加拿大的研究的確證明了 AD 病人住院費用有上升趨勢<sup>9</sup>。

國內外已有不少研究報告 AD 的發生率、死亡率、診斷年齡等流行病學特徵有性別差異，AD 病人之男性佔比高(為女性的 1.5-2 倍)，未分性別分析的研究結果不見得適用於女性，然而，將性別分別分析的資料仍然稀少。2014 年歐洲心臟學會(European Society of Cardiology)發表的主動脈疾病診斷與治療指引指出，在歐洲和全球，AD 的流行病學資料極少，而且缺乏性別特定的分析<sup>5</sup>。近幾年有研究針對 AD 流行病學特徵進行性別與年代趨勢的分析，但數量極少；AD 的發生率變化趨勢在不同國家、地區有差異，然而台灣、亞洲的性別差異分析之群體研究仍缺乏。以群體樣本描繪 AD 發生率、治療方式等特徵的年代趨勢，能提供疾病防治、醫療照護資源評估與規劃之參考。

此外，AD 的病因尚不完全清楚，了解其共病、危險因子能有助於病因機制、疾病防治參考<sup>10</sup>。現有文獻多僅提供男性、女性的共病、危險因子、臨床表現之頻率描述，但未真正進行共病、危險因子和 AD 關聯之性別差異比較，難以確定共病和 AD 的關聯、危險因子和 AD 病人死亡的關聯強度是否有性別差異。因此，本計畫進行完整的性別分析，探討上述議題，以期提供性別特定的數據，作為臨床照護實務、醫療資源分派的參考。

運用台灣全民健康保險資料(以下簡稱健保資料)、死因登錄檔等全國健康資料庫，對於男性、女性 AD 的流行病學特徵、共病、短期和長期死亡率進行完整的研究分析，並了解年代變化趨勢。我們完成的研究目的如下：

- (1) 依男性、女性，分別描繪 AD 的發生率、手術比例、治療結果(短期死亡率)、長期存活率等流行病學特徵，以及年代變化趨勢。
- (2) 探討共病和 AD 的關聯性和強度是否有性別差異，以期對於主動脈剝離的病因機制有進一步了解。

本計畫主要結果已發表於以下期刊：J Am Heart Assoc. 2023;12(5):e027833.

## 二、文獻探討

### 2.1. AD 的流行病學特徵-性別差異

以具地區(或國家)代表性的群體樣本估計 AD 的發生率的流行病學的研究數目不少，尤其近幾年較為增加，諸如：英國 Oxfordshire  $6/10^5$  人<sup>2</sup>、美國明尼蘇達州 Olmsted County 平均每年  $3.5/10^5$  人(經年齡、性別校正)<sup>1</sup> 至  $4.4/10^5$  人(經年齡、性別校正)<sup>11</sup>、加拿大 Ontario  $4.6/10^5$  人<sup>3</sup>、冰島全國平均每年  $2.53/10^5$  人(針對胸主動脈剝離；經年齡、性別校正發生率)<sup>12</sup>、瑞典全國平均每年  $7.2/10^5$  人<sup>4</sup>、中國都市地區(23 個省) $2.78/10^5$  人年(經年齡、性別校正)<sup>13</sup>。2022 年發表的統合分析綜合 33 個群體研究，估計發生率，結果顯示，AD 的年發生率為  $4.8/10^5$  人<sup>14</sup>。上述研究中，多數都發現男性發生率高於女性，並且女性的診斷時年齡較高，在加拿大的研究中，男、女性 AD 發生率分別為  $5.5/10^5$ 、 $3.7/10^5$  人<sup>3</sup>；國際急性主動脈剝離登錄的病人中，也發現男性佔比較高，約  $2/3$ <sup>6</sup>。不過，前述 2022 年發表的統合分析研究中<sup>14</sup>，並未提供性別特定的數據。

上述研究中，僅有三個研究根據性別描述發生率的長期變化趨勢，不過，研究方法不同，例如：使用的資料庫不同(登錄資料或健保申報資料)；AD 的疾病診斷定義不同(採用疾病分類代碼，或者併用疾病診斷代碼和手術碼)等，因此，難以直接比較各國的發生率與變化趨勢。在加拿大的研究中<sup>3</sup>，男性和女性之 AD 發生率皆有上升趨勢；冰島的研究則顯示兩性的發生率無顯著變化<sup>12</sup>；瑞典的研究顯示男性的 AD 發生率隨年代減少，女性無顯著變化<sup>4</sup>。因此，綜合上述可知，AD 的發生率於男性高於女性，但是率的變化趨勢有國家、族裔差異。

由於 AD 為急性、致命的疾病，須早期、準確的診斷，才能達到最佳的預後結果<sup>15</sup>。醫療人員通常將 AD 分類，國內外最廣為使用的是 Stanford 方法，根據發生的部位和範圍，分為兩型，A 型表示剝離處包含升主動脈；B 型是指剝離處(主動脈內膜破裂口)位於主動脈遠端至左鎖骨下動脈、不包含升主動脈<sup>15</sup>。A 型 AD 通常需立即手術；而對於 B 型病人，一般認為相較於手術，藥物治療的效果不比手術差，因此主要採用降血壓與內科治療，部分病情較複雜、嚴重者才會進行外科手術<sup>16</sup>。根據統合分析顯示，A 型、B 型 AD 的年發生率分別為  $3.0/10^5$  人、 $1.6/10^5$  人<sup>14</sup>。在國際主動脈剝離登錄研究中，男性與女性的 AD 類型分布無明顯差異，A 型和 B 型比(ratio)皆為 2:1，男性、女性病人中，A 型 AD 佔整體 AD 的比例分別為 61.0%、65.9%<sup>17</sup>。

### 2.2. AD 的共病和危險因子-性別差異

國內、國外研究都顯示 AD 之發生與環境和遺傳因素皆有關聯<sup>6,18</sup>，各項因素中，國際學界一致認知的可修飾危險因子為高血壓、主動脈疾病、動脈瓣膜疾病、心臟手術史、抽菸、腹部鈍傷(blunt chest trauma)、靜脈注射藥物(安非他命、

古柯鹼)<sup>5</sup>。高血壓是一般認為最重要的危險因子，國際主動脈剝離登錄研究中，76.6%的病人有高血壓<sup>6</sup>。不可修飾的危險因子則為年齡大、男性、遺傳因子<sup>5</sup>。在遺傳性疾病中，Marfan syndrome、Ehlers-Danlos syndrome Type IV or vascular type、Loeys-Dietz syndrome 等結締組織疾病是 AD 的重要危險因子，其他影響主動脈的遺傳性疾病還包括：Turner syndrome、Arterial tortuosity syndrome、Aneurysms-osteoarthritis syndrome、主動脈瓣二葉畸形等<sup>5</sup>。

比較男性、女性 AD 的危險因子的研究極稀少，主要資料是來自於國際主動脈剝離登錄研究，該研究顯示，相較於男性，女性被診斷時年齡較高，但主動脈剝離的類型無顯著差別；女性之高血壓盛行率較高，但曾有心臟手術的比例較低<sup>17</sup>。另一中國的研究也發現女性被診斷 AD 的年齡高於男性。男性病人和女性病人的血壓值無統計上顯著差異，但相較於男性，女性病人有動脈硬化史的比例較高<sup>19</sup>。值得注意的是，前述研究都是描繪男性和女性 AD 病人的危險因子盛行率，並未探討性別對於 AD 的危險因子是否有修飾效果，意即，未比較危險因子和 AD 的相關強度在男性、女性是否有差異。

### 2.3. AD 的長期和短期存活率-性別差異

探討 AD 預後和治療結果的性別差異研究尚少，尤其區分男性、女性分別探討長期的健康照護結果或死亡率危險因子的研究更為有限。有數個研究是在單一醫院或僅幾家醫院進行<sup>19-23</sup>，樣本相對較小，而且依不同的醫院之病人特性差異，可能研究結果不同；因此，以下摘述群體研究的結果；多數研究採用院內死亡(in-hospital mortality)、30 日死亡率來評估短期存活率。

國際主動脈剝離登錄研究的複回歸分析結果顯示，控制年齡和高血壓後，女性住院死亡率勝算比(odds ratio)為男性的 1.4 倍( $P=0.04$ )，尤其在 66-75 歲者，性別差異更顯著；此外，在 A 型 AD 病人中，女性手術死亡率高於男性(32%對 22%)<sup>17</sup>。瑞典的研究顯示，男性和女性接受 AD 外科手術的勝算比為 1.09 (95% 信賴區間[confidence interval, CI] 0.96-1.23)，無性別差異；但相較於男性，女性接受胸部的血管內修復術(thoracic endovascular aortic repair)勝算比為 0.69 (95%CI=0.48-0.98)<sup>4</sup>。以回歸分析控制年齡、診斷年代後，在所有住院病人中，男性和女性的 30 日死亡率無顯著差異，但在接受手術治療的病人中，女性的 30 日死亡率較高(勝算比為 1.38，95% CI=1.04-1.82)<sup>4</sup>。加拿大 Ontario 的群體研究則顯示，住院死亡率、3 年全死因死亡率都是女性高於男性；不過，該研究僅提供校正年齡的死亡率，未控制其他干擾因子<sup>3</sup>。此外，在 A 型 AD 病人中，相對於手術病人，非手術病人之女性比例較高(有和無手術：31.6%、48.6%， $P<0.001$ )<sup>3</sup>。中國的研究顯示，AD 病人中，相較於男性，女性的三年存活率，但是校正年齡後，兩組無顯著差異<sup>13</sup>。2023 年發表的統合分析中，收集 16 個研究，針對 A 型 AD 評估性別差異，結果顯示，院內手術死亡率無性別差異，但是男性的 5 年、

10 年存活率高於女性<sup>24</sup>。然而，國際主動脈剝離登錄研究觀察到不一致的結果，在 A 型 AD 病人中，相較於男性，女性的院內死亡率較高(分別為 13.8%、16.7%， $P=0.039$ ，校正後勝算比為 1.40)，不過在較近期納入的世代中，無此性別差異；5 年死亡率與重新接受治療率(reintervention rates)皆無顯著性別差異<sup>25</sup>。

綜上，AD 的長短期死亡率之性別差異的研究結果並不一致，即使是同樣針對 A 型 AD，各研究的結果也不完全一致；此外，治療結果和預後的性別差異亦可能隨年代、是否接受手術治療而有差異，這些都可能是導致各研究間結果差異的因素。

### 三、研究方法

#### 3.1 資料來源

使用衛福部統計處衛生福利資料科學中心(以下簡稱資料中心)的健保資料、死因登錄檔進行資料的比對、串併，完成本計畫各項研究目的。各資料檔內的個人身分證號碼，已經過加密成為一無法辨識個人身份之字串。健保資料檔案包括：Health-0 全民健保處方及治療明細檔\_門急診、Health-02 全民健保處方及治療明細檔\_住院、Health-03 全民健保處方及治療明細檔\_藥局、Health-04 全民健保處方及治療醫令明細檔\_門急診、Health-05 全民健保處方及治療醫令明細檔-住院、Health-06 全民健保處方及治療醫令明細檔\_藥局、Health-07 全民健保承保檔。

#### 3.2 研究設計與研究對象篩選

我們運用兩個研究設計來完成兩個研究目的，研究目的 1-男性、女性 AD 的流行病學特徵和變化趨勢-採用描述性研究法(descriptive study)；研究目的 2- 共病和 AD 的關聯性和強度之性別差異-採用病例對照研究法(case-control study)。

AD 病人篩選條件為：在健保資料中，於 2005 年至-2018 年期間，住院紀錄初次有國際疾病診斷代碼(International Classification of Diseases-9th Revision-Clinical Modification [ICD-9-CM] codes) 441.0x、ICD-10-CM I71.0x 紀錄者；AD 初次診斷時(即住院日)年齡 $\geq 18$  歲以上，並排除性別為遺失值或異常值者。在長庚醫院研究團隊運用台灣健保資料探討主動脈剝離相關研究中，以長庚醫院病歷資料驗證此診斷代碼的正確性，證明高陽性預測值(positive predictive value 97.06%)<sup>18,26</sup>。此外，考量到部分 AD 病人可能在住院前死亡，我們也納入急診紀錄有 AD 診斷代碼且接受電腦斷層掃描(computed tomography)、於三日內死亡者。AD 診斷日設為研究起始日(index date)。我們回溯健保門急診、住院資料至 2003 年，排除過去有 AD 診斷代碼者，以儘可能排除 AD 診斷的盛行個案。

已知 A 型、B 型的 AD 死亡率明顯不同，因此進行死亡率的分析時，我們將 AD 根據手術方式分型，A 型 AD 病人定義為接受升主動脈、主動脈根部或弓部的手術切除和移植物置換者(surgical resection and graft replacement of the ascending aorta, aortic root, or arch)，B 型 AD 病人定義為接受降主動脈的血管內手術或開放式手術修復者(endovascular procedures or open surgical repair of the descending aorta)<sup>18,26</sup>。台灣研究驗證結果顯示，AD 手術的健保申報代碼之陽性預測值高，為 94.4%；以健保申報手術代碼界定 A 型、B 型主動脈剝離的陽性預測值為 89.0%、92.0%<sup>26</sup>。由於資料庫沒有影像學檢查結果的資訊，我們只能以健保申報之手術代碼來分型，因此，無法區分未接受手術病人之 AD 類型。

分別依男性、女性，篩選無 AD 的對照組，以進行研究目標 2 的病例對照研

究。根據每位 AD 病人，隨機篩選 10 位未被診斷 AD 的對照組，配對生日和 AD 診斷年。此外，病例組和對照組皆排除 index date 以前曾被診斷有主動脈瘤者 (aortic aneurysm, ICD-9-CM, 441.1– 441.9; ICD-10-CM, I71.1– I71.9, I79.0, and I77.819)。

### 3.3 變數之定義

在描述性分析中，我們由健保資料擷取 index date (AD 住院日)前、後 90 日內之共病、心臟手術、藥物使用紀錄。在病例對照研究中，以 index date 前的共病、手術等變數做為 AD 危險因子。共病定義為 index date 前一年內，至少兩次門診紀錄或一次住院紀錄有該疾病診斷代碼。藥物使用定義為 index date 前半年內，至少有一次開藥紀錄。共病項目、疾病診斷代碼如 Table 1。此外，將月投保薪資、投保地作為社會經濟地位的替代指標，評估這些因子和 AD 的關聯。

Table 1. Diagnosis codes

Diseases	ICD-9-CM codes	ICD-10-CM codes
Aortic dissection	441.0	I71.0
Hypertension	401-405	I10-I15
Hyperlipidemia	272	E780-E785
Ischemic heart disease	410-414	I20-I25
Heart failure	428	I50
Atrial fibrillation	427.3	I48
Stroke	430-438	G45, G46, I6
Chronic kidney disease	585	N18.4-N18.9
Diabetes	250	E08-E13
Diffuse diseases of connective tissue	710	M32, M33.00, M33.09, M33.10, M33.19, M33.20, M33.29, M33.90, M33.99, M34.0-M34.2, M34.89, M34.9, M35.00, M35.01, M35.09, M35.1, M35.5, M35.8-M36.0, M36.8
Peripheral artery disease	440.2, 440.3, 440.8, 440.9, 443, 444.22, 444.8, 447.8, 447.9	I70.2- I70.9, I73.0, I73.1, I73.8, I73.9, I74.3-I74.5, I74.8, I75.0, I75.89, I77.3, I77.8-I77.9, I79.1, I79.8

Chronic obstructive pulmonary disease	496	J44.9
---------------------------------------	-----	-------

Abbreviations: ICD-9-CM, the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification.

### 3.4 統計分析

#### 1. 描述性研究-依男性、女性，分別描繪 AD 流行病學特徵以及年代變化趨勢(研究目的 1)

所有資料分析都是男性、女性分別進行。由 2005-2018 期間，每兩年為一個區間，計算發生率，分子為該區間的新診斷 AD 病人，分母為該區間的 18 歲以上有投保且未曾被診斷 AD 者。使用波以松回歸分析(Poisson regression)估計發生率比以及 95% CI，以 2005-2006 為參考組，以觀察發生率的年代變化趨勢。此外，我們也將發生率以直接標準化方法進行年齡標準化，運用 2005 年人口、5 歲為區間，進行標準化。共病、手術史、藥物使用史等流行病學與臨床特徵，皆根據 index date(初次 AD 住院日)前、後進行描述，以卡方檢定( $\chi^2$  test)比較兩組的差異。

30 日死亡率定義為從住院日起 30 日內的死亡率，以邏輯斯回歸分析(logistic regression)控制診斷年、住院地區、是否接受手術治療以及共病，估計女性相對於男性的死亡勝算比(odds ratio, OR)和 95% CI。此外，也依是否手術、AD 類型進行分層分析。我們將 30 日死亡率依 AD 診斷年繪圖，以觀察長期趨勢，並運用邏輯斯回歸分析，以診斷年(每兩年一組)為主要自變數，觀察 30 日死亡率的年度變化趨勢。以上述類似的統計分析方法，進行長期死亡率的性別差異比較，由 index date (AD 住院日)開始追蹤至 2018 年 12 月 31 日，收集死亡人數以估計長期死亡率。以 Kaplan-Meier 方法繪製男性、女性的存活曲線圖，並以 Cox 等比例涉險函數(Cox proportional hazard model)控制上述的潛在干擾因子後，估計女性相對於男性的死亡涉險比(hazard ratio, HR)和 95% CI。

#### 2. 病例對照研究-共病和 AD 的關聯性和強度之性別差異(研究目的 2)

以下統計分析皆將男性、女性分別進行。將上述的人口學特性、共病等(請參閱第 3.3 節之變數定義)作為潛在危險因子，運用條件式邏輯斯回歸(conditional logistic regression model)進行單變數分析，估計各個危險因子和 AD 關聯的 OR 和 95% CI。OR 達到統計上顯著意義且強度為  $>1.05$  或  $<0.95$  者，納入複回歸分析。此外，為了提供性別直接比較的相關估計值，我們採用 Woodward 提出的方法，針對每一個危險因子，將男性、女性各自的 OR 在相比，估計女性對男性的相對 OR (women to men relative ORs [RORs])，並估計 95% CI<sup>27</sup>。ROR $>1$  表示相較於男



性，女性的危險因子勝算增加較多，或者保護因子的勝算減少較少。意即，若該變數為危險因子，該危險因子和 AD 的關聯強度在女性大於男性；若該變數為保護因子，該保護因子和 AD 的關聯強度在女性小於男性。

本計畫的所有資料處理與統計分析以 SAS 9.4 版(SAS Institute, Cary, NC)。統計顯術水準設為  $P < 0.05$ 。

#### 四、結果與討論

##### 1. 描述性研究-依男性、女性，分別描繪 AD 流行病學特徵以及年代變化趨勢(研究目的 1)

由 2005 至 2018 年，共有 23422 新診斷 AD、符合本研究篩選條件的病人，納入此部分的描述性分析。其中，15,918 (97.3%) 位男性、6,741 (95.6%)位女性住院 (Figure 1)。男性、女性平均每年 AD 發生率(95% CI)分別為 12.69 (12.50–12.89) 每 100,000 人、5.34 (5.22–5.47)每 100,000 人。男性和女性的發生率皆呈現逐年上升趨勢，但是經過年齡標準化後，皆無顯著上升趨勢，呈現持平狀態 (Figure 2)。過去的群體研究顯示 AD 的發生率年代變化有地區差異。加拿大的研究顯示，男性與女性在 2002-2014 年期間粗發生率(crude incidence)皆上升<sup>3</sup>。然而，瑞典的研究則顯示，2002-2016 年間，男性的粗發生率下降但女性發生率不變。<sup>4</sup>冰島的研究發現控制年齡、性別後，1992-2013 年間，AD 發生率沒有顯著變化<sup>12</sup>。本計畫的結果和冰島的研究相似，在控制年齡後，男性和女性的 AD 發生率呈平穩狀況，但是未經年齡標準化的發生率(粗發生率)是顯著上升，顯示此上升趨勢主要是由於族群老化的影響。

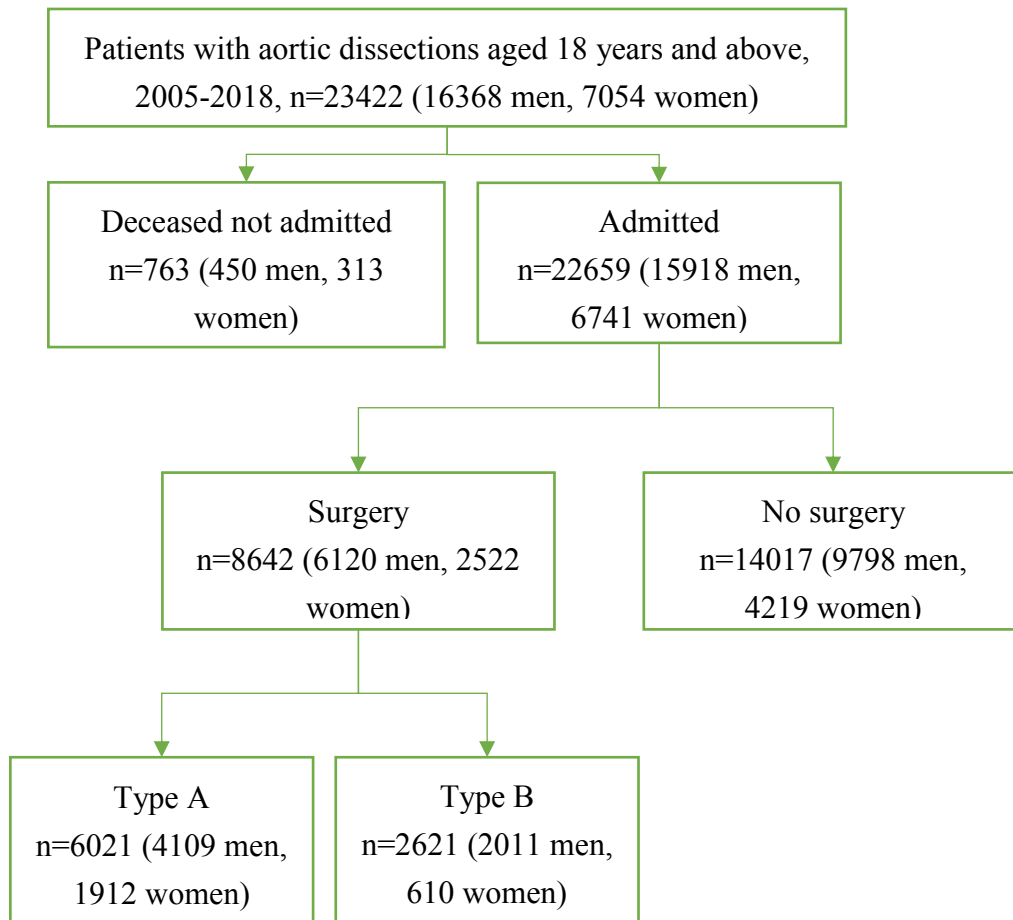
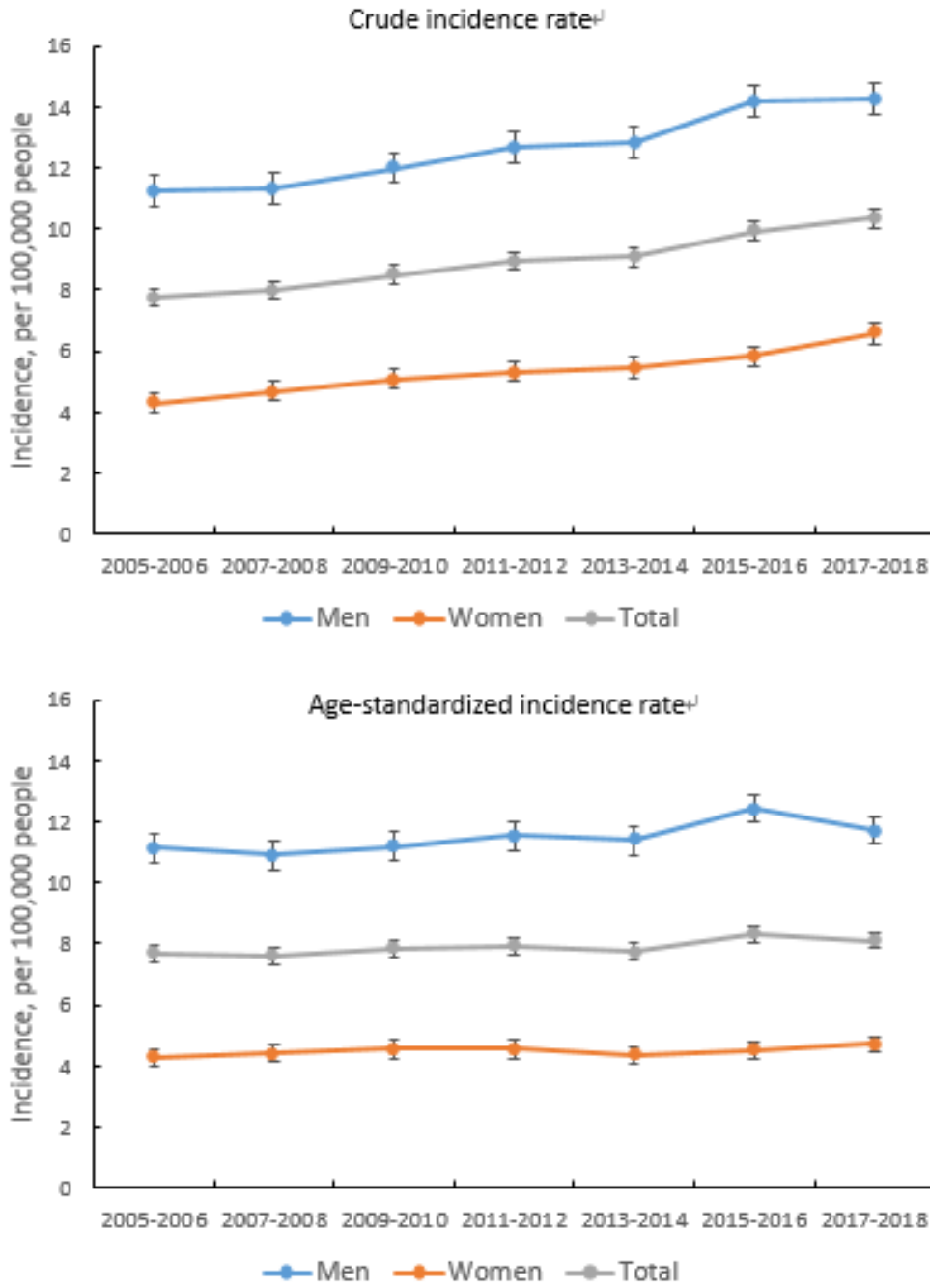


Figure 1. Selection of study subjects



**Figure 2. Crude and age-standardized incidence rate of diagnosed aortic dissection in Taiwan in men and women, 2005-2018.**

The standard population for age-standardization was the 2005 population of Taiwan. Bars indicate 95% confidence intervals.

Table 2 為 AD 住院病人的人口學特性、共病、藥物使用等特徵描述之結果。相較於男性病人，女性病人 AD 診斷時年齡較高(平均值[標準差]，69.1 [13.9] 比 63.0 [14.8]歲;  $P < 0.001$ )。此結果和過去多數文獻一致。整體而言，女性 AD index date(住院日)前、後(住院期間至出院後 90 天內)的共病盛行率皆高於男性，僅有慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)是男性的盛行率較高。在 index date 以前，相較於男性，女性被開立 statins、降血糖藥、疾病調節抗風濕藥物(disease-modifying antirheumatic drugs)、類固醇(steroids)、非類固醇抗發炎藥(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAIDs)的比例較高。特別的是，雖然女性的高血壓盛行率較高，被開始降血壓藥的比例較低。Index date 之後，男性和女性被開立藥物的比例皆顯著增加。

在 2005-2018 年間，女性、男性的 30 日死亡率分別為 18.1%、14.1%，未校正的 OR 為 1.35 (95% CI 1.25– 1.45) (Table 3)。男性、女性接受手術的比例相近，分別為 38.4%、37.4%。控制年齡、診斷年、住院地區、共病等因子後，女性比男性的 30 日死亡率 OR (95% CI) 為 1.19 (1.10– 1.29)。此性別差異僅出現在未接受手術者，手術對於性別和 30 日死亡率的關聯有顯著的修飾效果( $P$  for interaction,  $< 0.001$ )。在依 AD 類型的分層分析中，並未觀察到性別和 30 日死亡率有顯著關聯。年代變化的分析結果顯示，男性且接受手術者，未校正的 30 日死亡率有下降趨勢，但同樣有接受手術的女性，死亡率的變化隨年代起伏，沒有特定趨勢 (Figure 3)。在未接受手術者，男性的 30 日死亡率無明顯年代變化趨勢，女性則是 2017-2018 年間有略微上升。我們也分析不同年代的新診斷 AD 病人的人口學和共病的特徵變化 (Table 4)，以了解 30 日死亡率的變化是否可能與病人特性的改變有關。結果顯示，在男性和女性的 AD 病人，投保薪資皆上升，高血脂、慢性腎臟病的盛行率增加，缺血性心臟病的盛行率略為降低。選出有接受手術者進行同樣的特性分析，觀察到相似的變化趨勢 (Table 5)。採用邏輯斯回歸，控制各項人口學、共病特徵後，男性接受手術的 AD 病人中，30 日死亡率勝算呈現隨年代降低的趨勢，但女性有接受手術的 AD 病人則無顯著變化 (Table 6)。在無接受手術的男性和女性病人中，30 日死亡率皆無明顯的年代變化趨勢。

本研究中，AD 病人未接受手術者，女性的 30 日死亡率高於男性。過去研究顯示，相較於男性 AD 病人，女性病人較可能延遲診斷，而且在診斷時已有較多共病<sup>23,28</sup>，這些因素可能影響其預後。此外，美國的研究顯示相較於男性，女性較易因費用考量，延遲接受醫療照護<sup>29</sup>。在台灣，B 型 AD 的血管內治療方式(endovascular therapy，例如血管內動脈瘤修補術(thoracic endovascular aortic repair [TEVAR])於近幾年才開始提供健保給付，女性病人未接受手術者之 30 日死亡率較高，也許跟此因素有關。過去研究的確顯示女性 B 型 AD 病人，較易被保守治療，男性 B 型 AD 病人則比較可能接受介入治療<sup>17</sup>。因此，雖然死亡率的差異可能受到臨床因子等許多因素影響，但也應考慮性別相關的因素之影響，例如對於女性 AD 病人的病生理特性較不熟悉，而導致診斷與治療照護的性別差異<sup>30,31</sup>。

Table 2. Prevalence of comorbidity and medication use in patients hospitalized with aortic dissection, 2005-2018

	Before admission								After admission*							
	Total		Women		Men		<i>P</i>	Total		Women		Men		<i>P</i>		
	n=22659		n=6741		n=15918			n=22659		n=6741		n=15918				
Comorbidity <sup>†</sup> , no. (%)																
Hypertension	12144	53.6	4147	61.5	7997	50.2	<0.001	17107	75.5	4987	74.0	12120	76.1	<0.001		
Hyperlipidemia	3543	15.6	1304	19.3	2239	14.1	<0.001	2016	8.9	593	8.8	1423	8.9	0.730		
Ischemic heart disease	4075	18.0	1331	19.7	2744	17.2	<0.001	4341	19.2	1219	18.1	3122	19.6	0.008		
Heart failure	1631	7.2	623	9.2	1008	6.3	<0.001	2046	9.0	779	11.6	1267	8.0	<0.001		
Atrial fibrillation	807	3.6	309	4.6	498	3.1	<0.001	1232	5.4	485	7.2	747	4.7	<0.001		
Stroke	2617	11.6	838	12.4	1779	11.2	0.007	3639	16.1	1081	16.0	2558	16.1	0.950		
Chronic kidney disease	1333	5.9	459	6.8	874	5.5	<0.001	1126	5.0	348	5.2	778	4.9	0.384		
End stage renal disease	545	2.4	231	3.4	314	2.0	<0.001	716	3.2	282	4.2	434	2.7	<0.001		
Diabetes	2691	11.9	1111	16.5	1580	9.9	<0.001	3107	13.7	1222	18.1	1885	11.8	<0.001		
Diffuse diseases of connective tissue	210	0.9	124	1.8	86	0.5	<0.001	126	0.6	91	1.4	35	0.2	<0.001		
Peripheral artery disease	592	2.6	206	3.1	386	2.4	0.007	1059	4.7	267	4.0	792	5.0	0.001		
Chronic obstructive pulmonary disease	1075	4.7	202	3.0	873	5.5	<0.001	1106	4.9	177	2.6	929	5.8	<0.001		
Medication use <sup>‡</sup> , no. (%)																
Antihypertensive	1836	8.1	384	5.7	1452	9.1	<0.001	8298	36.6	2016	29.9	6282	39.5	<0.001		
Statins	2712	12.0	1012	15.0	1700	10.7	<0.001	3307	14.6	1033	15.3	2274	14.3	0.043		

Antidiabetics	2287	10.1	934	13.9	1353	8.5	<0.001	7378	32.6	2477	36.8	4901	30.8	<0.001
Anti-platelet agents	1897	8.4	569	8.4	1328	8.3	0.807	5387	23.8	1453	21.6	3934	24.7	<0.001
Disease-modifying antirheumatic drugs (excluding NSAIDs)	248	1.1	137	2.0	111	0.7	<0.001	242	1.1	122	1.8	120	0.8	<0.001
Steroids	3249	14.3	1033	15.3	2216	13.9	0.006	11909	52.6	3646	54.1	8263	51.9	0.003
NSAIDs	9820	43.3	3279	48.6	6541	41.1	<0.001	11831	52.2	3327	49.4	8504	53.4	<0.001
Coronary artery bypass graft surgery <sup>†</sup>	44	0.2	13	0.2	31	0.2	0.976	993	4.4	256	3.8	737	4.6	0.005

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

\*During admission and 90 days of hospital discharge

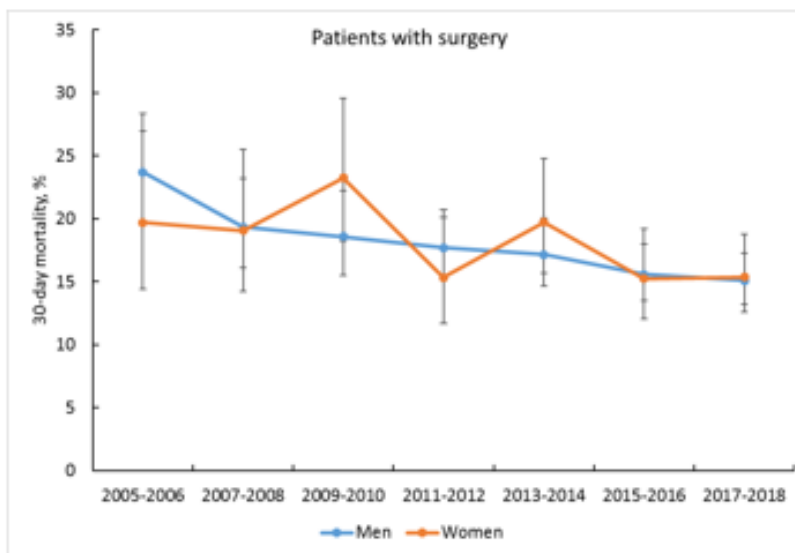
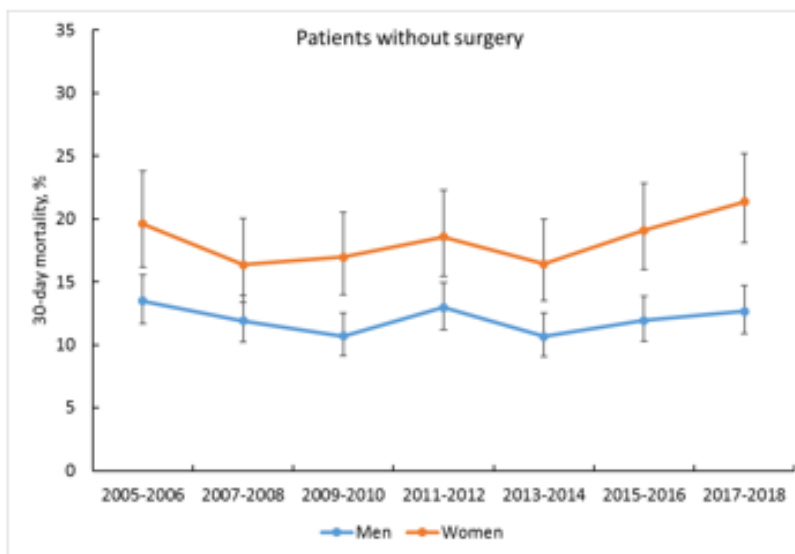
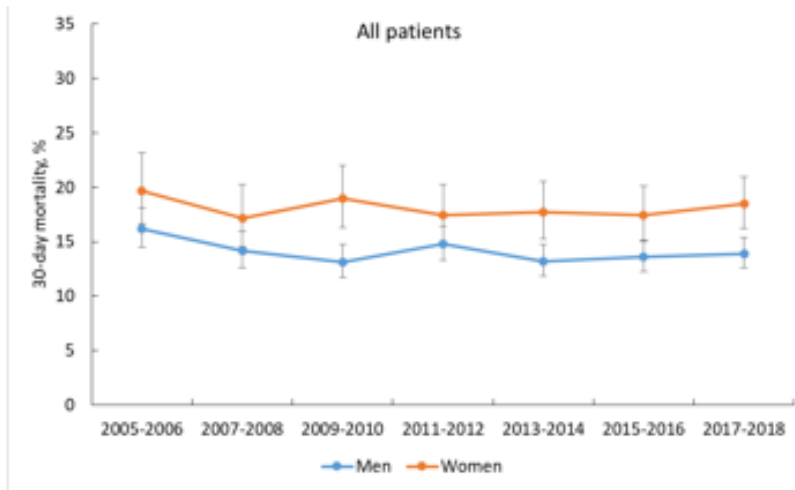
<sup>†</sup>Defined by at least two outpatient claims or one inpatient claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes (surgery procedure codes for coronary artery bypass graft surgery).

<sup>‡</sup>Defined by at least two prescriptions within 180 days.

Tables 3. Thirty-day mortality for women comparing with men stratified by surgery

Variable	Number of subjects	Number of deaths	%	Crude odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)
All subjects					
Men	15918	2241	14.1	Ref.	Ref.
Women	6741	1218	18.1	1.35 (1.25-1.45)	1.19 (1.10-1.29)
Without surgery					
Men	9798	1179	12.0	Ref.	Ref.
Women	4129	775	18.4	1.65 (1.49-1.82)	1.42 (1.28-1.58)
With surgery					
Men	6120	1062	17.4	Ref.	Ref.
Women	2522	443	17.6	1.02 (0.90-1.15)	0.91 (0.80-1.03)
Type A					
Men	4109	763	18.6	Ref.	Ref.
Women	1912	364	19.0	1.03 (0.90-1.19)	0.87 (0.75-1.01)
Type B					
Men	2011	299	14.9	Ref.	Ref.
Women	610	79	13.0	0.85 (0.65-1.11)	0.84 (0.64-1.11)

\*Models were adjusted for age, calendar year of diagnosis, area of hospital admission, and comorbidity (hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, heart failure, atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, diabetes, connective tissue disease, peripheral artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease) at baseline. For all study subjects, the model was additionally adjusted for receipt of surgery (yes or no). For subjects who had undergone surgery, the model was additionally adjusted for type of aortic dissection (type A or B).



**Figure 3. Thirty-day mortality since date of hospital admission among patients admitted with aortic dissection in Taiwan by sex and surgery.** Bars indicate 95% confidence intervals.



Table 4. Prevalence of comorbidity and medication use in patients hospitalized with aortic dissection by calendar period of hospitalization, 2005-2018

	2005-2009					2010-2014					2015-2018							
	Women n=1963		Men n=4856		<i>P</i>	Women n=2399		Men n=5656		<i>P</i>	Women n=2379		Men n=5406		<i>P</i>			
Age, years																		
Mean (SD)	68.8	(14.0)	63.2	(14.6)	<0.001	69.9	(13.8)	63.0	(15.0)	<0.001	69.0	(14.1)	62.6	(14.7)	<0.001			
18 to <40	66	3.4	258	5.3	<0.001	56	2.3	338	6.0	<0.001	73	3.1	282	5.2	<0.001			
40 to <50	123	6.3	663	13.7		136	5.7	741	13.1		148	6.2	805	14.9				
50 to <60	301	15.3	1121	23.1		354	14.8	1348	23.8		364	15.3	1260	23.3				
60 to <70	440	22.4	997	20.5		542	22.6	1192	21.1		598	25.1	1298	24.0				
70 to <80	556	28.3	1087	22.4		647	27.0	1088	19.2		579	24.3	955	17.7				
>=80	477	24.3	730	15.0		664	27.7	949	16.8		617	25.9	806	14.9				
Area of NHI registration						0.29						0.012						0.40
North	746	38.0	1866	38.4		922	38.4	2333	41.3		1001	42.1	2304	42.6				
Middle	441	22.5	1077	22.2		493	20.6	1212	21.4		496	20.9	1155	21.4				
South	652	33.2	1661	34.2		833	34.7	1817	32.1		741	31.2	1676	31.0				
Eastern and island	124	6.3	252	5.2		151	6.3	294	5.2		141	5.9	271	5.0				
Monthly income†, TWD						<0.001						<0.001						<0.001
<=16500	538	27.4	1471	30.3		620	25.8	1629	28.8		630	26.5	1549	28.7				
16501-26400	986	50.2	2083	42.9		1170	48.8	2283	40.4		1056	44.4	2041	37.8				
26401-53000	308	15.7	947	19.5		455	19.0	1259	22.3		509	21.4	1282	23.7				
>53000	131	6.7	355	7.3		154	6.4	485	8.6		184	7.7	534	9.9				

Comorbidity<sup>†</sup>, no. (%)

Hypertension	1220	62.2	2505	51.6	<0.001	1491	62.2	2848	50.4	<0.001	1436	60.4	2644	48.9	<0.001
Hyperlipidemia	284	14.5	539	11.1	<0.001	470	19.6	820	14.5	<0.001	550	23.1	880	16.3	<0.001
Ischemic heart disease	427	21.8	937	19.3	0.022	501	20.9	976	17.3	<0.001	403	16.9	831	15.4	0.081
Heart failure	200	10.2	343	7.1	<0.001	227	9.5	347	6.1	<0.001	196	8.2	318	5.9	<0.001
Atrial fibrillation	89	4.5	115	2.4	<0.001	105	4.4	177	3.1	0.005	115	4.8	206	3.8	0.036
Stroke	251	12.8	609	12.5	0.78	313	13.1	643	11.4	0.033	274	11.5	527	9.8	0.018
Chronic kidney disease	97	4.9	206	4.2	0.21	177	7.4	317	5.6	0.002	185	7.8	351	6.5	0.039
End stage renal disease	58	3.0	81	1.7	<0.001	87	3.6	112	2.0	<0.001	86	3.6	121	2.2	<0.001
Diabetes	307	15.6	430	8.9	<0.001	391	16.3	561	9.9	<0.001	413	17.4	589	10.9	<0.001
Diffuse diseases of connective tissue	24	1.2	17	0.4	<0.001	46	1.9	35	0.6	<0.001	54	2.3	34	0.6	<0.001
Peripheral artery disease	65	3.3	117	2.4	0.036	68	2.8	146	2.6	0.52	73	3.1	123	2.3	0.040
Chronic obstructive pulmonary disease	66	3.4	319	6.6	<0.001	76	3.2	280	5.0	<0.001	60	2.5	274	5.1	<0.001
Coronary artery bypass graft surgery <sup>†</sup>	7	0.4	15	0.3	0.753	3	0.1	8	0.1	1.000	3	0.1	8	0.2	1.000

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

\*During admission and 90 days of hospital discharge

<sup>†</sup>Defined by at least two outpatient claims or one inpatient claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes (surgery procedure codes for coronary artery bypass graft surgery).

<sup>‡</sup>Defined by at least two prescriptions within 180 days.

Table 5. Prevalence of comorbidity and medication use in patients who were hospitalized with aortic dissection and had received surgery by calendar period of hospitalization, 2005-2018

	2005-2009				2010-2014				2015-2018						
	Women		Men		Women		Men		Women		Men		<i>P</i>		
	n=563		n=1401		n=869		n=2121		n=1090		n=2598				
Age, years															
Mean (SD)	64.3	(13.3)	57.0	(13.6)	<0.001	66.3	(12.2)	57.7	(13.7)	<0.001	65.1	(12.8)	58.5	(13.2)	<0.001
18 to <40	28	5.0	134	9.6	<0.001	23	2.7	184	8.7	<0.001	43	3.9	171	6.6	<0.001
40 to <50	48	8.5	274	19.6		55	6.3	398	18.8		87	8.0	510	19.6	
50 to <60	101	17.9	433	30.9		155	17.8	614	29.0		197	18.1	726	27.9	
60 to <70	169	30.0	270	19.3		268	30.8	473	22.3		338	31.0	660	25.4	
70 to <80	157	27.9	218	15.6		242	27.9	321	15.1		292	26.8	357	13.7	
>=80	60	10.7	72	5.1		126	14.5	131	6.2		133	12.2	174	6.7	
Area of NHI registration					0.89					0.016					0.22
North	236	41.9	610	43.5		350	40.3	967	45.6		485	44.5	1132	43.6	
Middle	126	22.4	295	21.1		181	20.8	455	21.5		235	21.6	626	24.1	
South	174	30.9	433	30.9		292	33.6	607	28.6		306	28.1	718	27.6	
Eastern and island	27	4.8	63	4.5		46	5.3	92	4.3		64	5.9	122	4.7	
Monthly income†, TWD					<0.001					<0.001					0.010
<=16500	162	28.8	382	27.3		202	23.3	549	25.9		275	25.2	689	26.5	
16501-26400	275	48.9	565	40.3		434	49.9	804	37.9		444	40.7	923	35.5	
26401-53000	91	16.2	337	24.1		182	20.9	556	26.2		280	25.7	705	27.1	
>53000	35	6.2	117	8.4		51	5.9	212	10.0		91	8.4	281	10.8	

Comorbidity<sup>†</sup>, no. (%)

Hypertension	338	60.0	622	44.4	<0.001	521	60.0	975	46.0	<0.001	636	58.4	1130	43.5	<0.001
Hyperlipidemia	75	13.3	143	10.2	0.047	192	22.1	283	13.3	<0.001	248	22.8	356	13.7	<0.001
Ischemic heart disease	101	17.9	205	14.6	0.068	161	18.5	265	12.5	<0.001	150	13.8	285	11.0	0.017
Heart failure	43	7.6	74	5.3	0.046	61	7.0	92	4.3	0.003	63	5.8	117	4.5	0.101
Atrial fibrillation	23	4.1	19	1.4	<0.001	29	3.3	55	2.6	0.26	36	3.3	87	3.4	0.94
Stroke	51	9.1	102	7.3	0.18	88	10.1	148	7.0	0.004	105	9.6	167	6.4	<0.001
Chronic kidney disease	18	3.2	39	2.8	0.62	59	6.8	82	3.9	<0.001	69	6.3	108	4.2	0.005
End stage renal disease	11	2.0	13	0.9	0.061	27	3.1	31	1.5	0.003	28	2.6	35	1.4	0.009
Diabetes	62	11.0	81	5.8	<0.001	106	12.2	136	6.4	<0.001	147	13.5	180	6.9	<0.001
Diffuse diseases of connective tissue	9	1.6	3	0.2	0.001	18	2.1	15	0.7	0.001	32	2.9	15	0.6	<0.001
Peripheral artery disease	17	3.0	26	1.9	0.11	19	2.2	34	1.6	0.27	30	2.8	33	1.3	0.002
Chronic obstructive pulmonary disease	10	1.8	50	3.6	0.037	24	2.8	46	2.2	0.33	19	1.7	104	4.0	<0.001
Coronary artery bypass graft surgery <sup>†</sup>	§	§	§	§	1.00	§	§	§	§	0.20	§	§	§	§	0.30

Abbreviations: NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

\*During admission and 90 days of hospital discharge

<sup>†</sup>Defined by at least two outpatient claims or one inpatient claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes (surgery procedure codes for coronary artery bypass graft surgery).

<sup>‡</sup>Defined by at least two prescriptions within 180 days.

<sup>§</sup>Not reported because there are cells containing values less than 3. This is under the regulation of Health and Welfare Data Science Center, Ministry of Health and Welfare for protection of patients' privacy. There is a risk of re-identification of patients with such low counts.

Tables 6. Thirty-day mortality in association with year of diagnosis stratified by sex and receipt of surgery

Variable	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)					
	All subjects		Patients with surgery		Patients without surgery	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men
Year of diagnosis of aortic dissection						
2005-2006	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
2007-2008	0.85 (0.67-1.11)	0.83 (0.69-0.99)	0.89 (0.55-1.45)	0.76 (0.57-1.02)	0.82 (0.60-1.13)	0.85 (0.68-1.06)
2009-2010	0.93 (0.72-1.20)	0.77 (0.64-0.92)	1.18 (0.75-1.86)	0.73 (0.55-0.98)	0.81 (0.60-1.11)	0.76 (0.60-0.96)
2011-2012	0.81 (0.63-1.05)	0.84 (0.71-0.99)	0.69 (0.43-1.11)	0.68 (0.52-0.90)	0.87 (0.65-1.18)	0.94 (0.76-1.18)
2013-2014	0.83 (0.65-1.07)	0.73 (0.61-0.87)	0.95 (0.61-1.48)	0.67 (0.51-0.88)	0.76 (0.55-1.03)	0.74 (0.59-0.93)
2015-2016	0.85 (0.66-1.09)	0.73 (0.62-0.86)	0.76 (0.49-1.19)	0.60 (0.46-0.77)	0.93 (0.68-1.25)	0.85 (0.68-1.07)
2017-2018	0.89 (0.70-1.13)	0.72 (0.61-0.85)	0.72 (0.47-1.10)	0.55 (0.43-0.71)	1.01 (0.76-1.36)	0.91 (0.73-1.14)

\*Models were adjusted for age, area of hospital admission, and comorbidity (hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, heart failure, atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, diabetes, connective tissue disease, peripheral artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease) at baseline. For all study subjects, the model was additionally adjusted for receipt of surgery (yes or no). For subjects who had undergone surgery, the model was additionally adjusted for type of aortic dissection (type A or B).

男性與女性 AD 病人長期死亡率之存活函數分析結果顯示，在追蹤期間，女性存活率低於男性(Figure 4)。男性、女性 AD 病人的長期死亡率分別為每千人年 109.98、130.33 (Table 7)；在未校正的迴歸模型中，相較於男性，女性死亡率較高，HR 為 1.16 (95% CI 1.11– 1.21)，但控制年齡、診斷年、住院地區、共病等因子後，HR (95% CI)降至 0.92 (0.88– 0.96) (Table 7)。進一步依手術分層分析顯示，在未接受手術者當中，校正共變數後，男性與女性的長期死亡率無顯著差異；在接受手術者當中，女性的長期死亡率較低(HR 為 0.84，95% CI 為 0.78-0.91)。進一步區分 AD 類型，在 A 型、B 型病人(皆有接受手術治療)，校正共變數後，長期死亡率都是女性較低。以 2005-2006 年新診斷的 AD 病人為參考組，估計其他年代病人的長期死亡率 HR，以觀察年代變化(Table 8)。結果顯示，男性 AD 病人的長期死亡率有隨年代下降趨勢，但女性 AD 病人長期死亡率無顯著變化。根據有、無接受手術進行分層分析，結果顯示男性且有接受手術者，長期死亡率有逐年降低的趨勢，但女性有接受手術者的死亡率無顯著的年代變化趨勢。未接受手術者當中，2013 年以後新診斷的男性 AD 病人之長期死亡率較低，但同樣未接受手術的女性病人，則並未觀察到明顯的年代趨勢，僅 2013-2014 年新診斷的病人的 HR 較低。

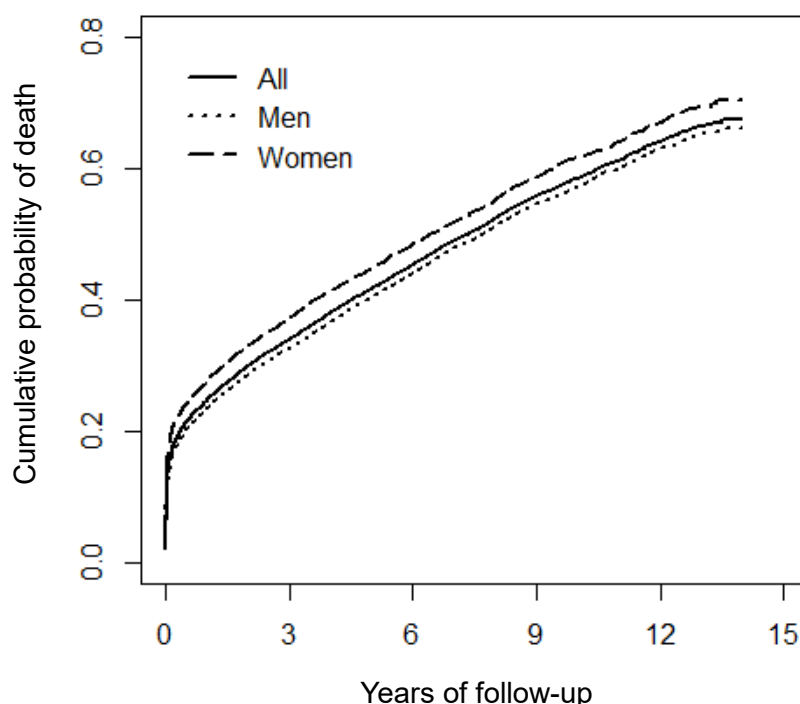


Figure 4. Time to death in male and female patients with aortic dissection

Tables 7. Long-term mortality for women comparing with men stratified by surgery

Variable	All mortality			Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio* (95% CI)
	No. of subjects	No. of death	Rate per 1000 person-years		
All subjects					
Men	15918	6989	109.98	Ref.	Ref.
Women	6741	3222	130.33	1.16 (1.11-1.21)	0.92 (0.88-0.96)
Without surgery					
Men	9798	4730	115.56	Ref.	Ref.
Women	4219	2260	143.50	1.21 (1.15-1.27)	0.97 (0.92-1.02)
With surgery					
Men	6120	2259	99.88	Ref.	Ref.
Women	2522	962	107.22	1.05 (0.98-1.13)	0.84 (0.78-0.91)
Type A					
Men	4109	1486	95.31	Ref.	Ref.
Women	1912	734	106.71	1.09 (0.99-1.19)	0.83 (0.76-0.91)
Type B					
Men	2011	773	110.03	Ref.	Ref.
Women	610	228	108.91	0.97 (0.84-1.13)	0.84 (0.72-0.98)

\*Models were adjusted for age, calendar year of diagnosis, area of hospital admission, and comorbidity (hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, heart failure, atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, diabetes, connective tissue disease, peripheral artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease) at baseline. For all study subjects, the model was additionally adjusted for receipt of surgery (yes or no). For subjects who had undergone surgery, the model was additionally adjusted for type of aortic dissection (type A or B)

Tables 8. Hazard ratio of mortality in association with year of diagnosis stratified by sex and receipt of surgery

Variable	Adjusted Hazard ratio* (95% confidence interval)					
	All subjects		Patients with surgery		Patients without surgery	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men
Year of diagnosis of aortic dissection						
2005-2006	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
2007-2008	0.93 (0.82-1.05)	0.94 (0.87-1.02)	0.95 (0.74-1.22)	1.00 (0.85-1.17)	0.91 (0.79-1.05)	0.91 (0.83-0.99)
2009-2010	0.93 (0.82-1.05)	0.91 (0.84-0.99)	0.99 (0.77-1.27)	0.90 (0.76-1.07)	0.90 (0.78-1.04)	0.90 (0.82-0.99)
2011-2012	0.88 (0.77-0.99)	0.92 (0.84-0.99)	0.75 (0.58-0.97)	0.91 (0.78-1.07)	0.94 (0.81-1.09)	0.91 (0.83-1.01)
2013-2014	0.89 (0.77-1.01)	0.85 (0.78-0.94)	1.00 (0.77-1.28)	0.87 (0.74-1.03)	0.83 (0.70-0.97)	0.83 (0.74-0.92)
2015-2016	0.94 (0.82-1.08)	0.85 (0.77-0.93)	0.84 (0.64-1.10)	0.82 (0.70-0.97)	0.98 (0.83-1.15)	0.83 (0.74-0.94)
2017-2018	0.91 (0.79-1.05)	0.85 (0.76-0.94)	0.78 (0.60-1.02)	0.74 (0.63-0.88)	0.95 (0.79-1.13)	0.86 (0.75-0.98)

\*Models were adjusted for age, area of hospital admission, and comorbidity (hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, heart failure, atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, diabetes, connective tissue disease, peripheral artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease) at baseline. For all study subjects, the model was additionally adjusted for receipt of surgery (yes or no). For subjects who had undergone surgery, the model was additionally adjusted for type of aortic dissection (type A or B)



## 2. 病例对照研究-共病和 AD 的關聯性和強度之性別差異(研究目的 2)

男性和女性的 AD 病例組和對照組之人口學特徵、共病等特性分別列於 Table 9、Table 10。經過出生年、診斷年配對後，病例組和對照組的年齡(index date 之年齡)皆無顯著差異。以條件式邏輯斯回歸分析探討人口學特徵、各個共病和 AD 的關聯，未校正與校正後的 OR 與 95% CI 分別如 Figure 5、Figure 6 所示。男性與女性中，月投保薪資高者較不易罹患 AD。此外，兩性的 AD 危險因子相似，包括：高血壓、缺血型心臟病、心臟衰竭、心房顫動、腦中風、慢性腎臟病、結締組織疾病、週邊血管疾病、慢性阻塞性肺病，以及曾接受冠狀動脈繞道手術(Coronary Artery Bypass Graft)。糖尿病者較不易患 AD。

估計女性 OR 對男性 OR 比(ROR)之結果顯示，在未相互校正的模型中，心房顫動、慢性腎臟病和曾接受冠狀動脈繞道手術的 ROR>1，並且達到統計上顯著意義，顯示這些危險因子和 AD 的關聯強度在女性大於男性；糖尿病的 ROR<1，顯示相較於男性，女性的糖尿病和 AD 之負向關聯強度較弱(Figure 5)。在相互校正的模型中，結果類似，女性對男性的 ROR (95% CI)：心房顫動為 1.46 (1.24–1.72)，慢性腎臟病為 1.33 (1.15–1.53)，曾接受冠狀動脈繞道手術 2.34 (0.90–6.12) (Figure 6)。

Table 9. Characteristics of female patients with aortic dissection and the control subjects

	Cases (n=7052)*		Controls (n=70520)		OR (95% CI)	P value
	n	%	n	%		
Age, years						
Mean (SD)	69.4	(13.9)	69.4	(13.9)		
18 to <40	198	2.8	1980	2.8		
40 to <50	421	6.0	4210	6.0		
50 to <60	1048	14.9	10480	14.9		
60 to <70	1658	23.5	16580	23.5		
70 to <80	1872	26.5	18720	26.5		
>=80	1855	26.3	18550	26.3		
Area of NHI registration						
North	2761	39.2	29139	41.3	Ref.	
Middle	1499	21.3	14698	20.8	1.08 (1.01-1.15)	0.028
South	2359	33.5	22414	31.8	1.11 (1.05-1.18)	<0.001
Eastern and island	433	6.1	4269	6.1	1.07 (0.96-1.19)	0.207
Monthly income <sup>†</sup> , TWD						
<=16500	1875	26.6	18016	25.6	1.25 (1.13-1.39)	<0.001
16501-26400	3373	47.8	32390	45.9	1.25 (1.13-1.38)	<0.001
26401-53000	1319	18.7	14309	20.3	1.10 (0.99-1.23)	0.092
>53000	485	6.9	5805	8.2	Ref.	
Comorbidity <sup>‡</sup>						
Hypertension	4338	61.5	29604	42.0	2.58 (2.44-2.72)	<0.001
Ischemic heart disease	1377	19.5	7383	10.5	2.15 (2.02-2.30)	<0.001
Hyperlipidemia	1360	19.3	14143	20.1	0.95 (0.89-1.01)	0.12
Heart failure	649	9.2	1844	2.6	3.94 (3.58-4.34)	<0.001
Atrial fibrillation	324	4.6	866	1.2	3.96 (3.47-4.51)	<0.001
Stroke	878	12.5	4994	7.1	1.92 (1.77-2.08)	<0.001
Chronic kidney disease	479	6.8	1250	1.8	4.15 (3.71-4.63)	<0.001
Diabetes	1145	16.2	11963	17.0	0.95 (0.89-1.01)	0.11
Connective tissue disease	133	1.9	816	1.2	1.64 (1.37-1.98)	<0.001
Peripheral artery disease	215	3.1	1151	1.6	1.90 (1.64-2.21)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	208	3.0	845	1.2	2.53 (2.17-2.95)	<0.001

Coronary artery bypass graft surgery <sup>‡</sup>	13	0.18	11	0.02	11.8 (5.31-26.5)	<0.001
Medication use <sup>§</sup>						
Antihypertensive	399	5.7	1576	2.2	2.65 (2.37-2.97)	<0.001
Statins	1054	15.0	10272	14.6	1.03 (0.96-1.11)	0.37
Antidiabetics	966	13.7	10880	15.4	0.87 (0.81-0.93)	<0.001
Anti-platelet agents	583	8.3	2173	3.1	2.90 (2.63-3.19)	<0.001
Disease-modifying antirheumatic drugs (excluding NSAIDs)	146	2.1	667	1.0	2.22 (1.85-2.66)	<0.001
Steroids	1081	15.3	5717	8.1	2.06 (1.92-2.21)	<0.001
NSAIDs	3419	48.5	28121	39.9	1.43 (1.36-1.50)	<0.001

Abbreviations: NHI, national health insurance program; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TWN, Taiwan dollars.

\*Two patients were excluded because of no matched control subjects.

† Monthly income for estimating the insurance premiums.

‡ Defined by at least two outpatient claims or one inpatient claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes (surgery procedure codes for coronary artery bypass graft surgery).

§claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes.

Medication use was defined as at least two prescriptions within 180 days before index date.

Table 10. Characteristics of male patients with aortic dissection and the control subjects

	Cases (n=16368)		Controls (n=163680)		OR (95% CI)	P value
	n	%	n	%		
Age, years						
Mean (SD)	63.0	(14.8)	63.0	(14.8)		
18 to <40	896	5.5	8960	5.5		
40 to <50	2256	13.8	22560	13.8		
50 to <60	3813	23.3	38130	23.3		
60 to <70	3578	21.9	35780	21.9		
70 to <80	3251	19.9	32510	19.9		
>=80	2574	15.7	25740	15.7		
Area of NHI registration						
North	6673	40.8	68245	41.7	Ref.	
Middle	3561	21.8	34401	21.0	1.06 (1.02-1.11)	0.009
South	5294	32.3	51569	31.5	1.05 (1.01-1.09)	0.012
Eastern and island	840	5.1	9465	5.8	0.91 (0.84-0.98)	0.011
Monthly income*, TWD						
<=16500	4779	29.2	43950	26.9	1.48 (1.39-1.57)	<0.001
16501-26400	6599	40.3	63429	38.8	1.40 (1.32-1.49)	<0.001
26401-53000	3580	21.9	37623	23.0	1.26 (1.18-1.35)	<0.001
>53000	1410	8.6	18678	11.4	Ref.	
Comorbidity <sup>†</sup>						
Hypertension	8205	50.1	51466	31.4	2.49 (2.40-2.58)	<0.001
Ischemic heart disease	2797	17.3	15104	9.2	2.49 (2.40-2.58)	<0.001
Hyperlipidemia	2295	14.0	24033	14.7	0.95 (0.90-0.99)	0.020
Heart failure	1031	6.3	2631	1.6	4.26 (3.95-4.60)	<0.001
Atrial fibrillation	515	3.2	1975	1.2	2.71 (2.45-2.99)	<0.001
Stroke	1830	11.2	10269	6.3	1.96 (1.85-2.07)	<0.001
Chronic kidney disease	896	5.5	3057	1.9	3.14 (2.90-3.39)	<0.001
Diabetes	1619	9.9	22545	13.8	0.68 (0.64-0.72)	<0.001
connective tissue disease	88	0.5	564	0.3	1.56 (1.25-1.96)	<0.001
Peripheral artery disease	393	2.4	1958	1.2	2.05 (1.83-2.29)	<0.001
Chronic obstructive	901	5.5	3985	2.4	2.43 (2.25-2.62)	<0.001

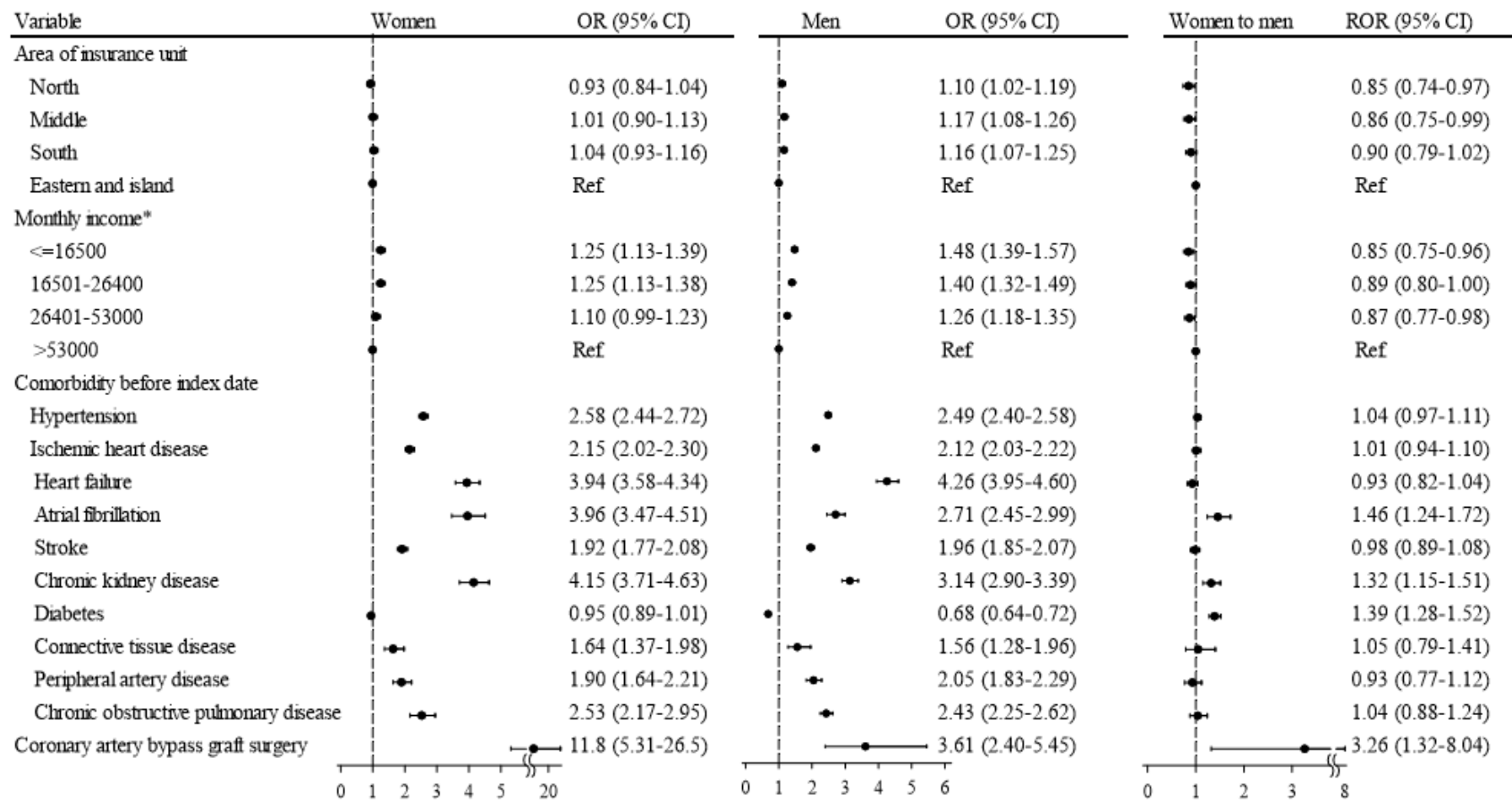
pulmonary disease						
Coronary artery bypass graft surgery <sup>†</sup>	31	0.2	86	0.05	3.61 (2.40-5.45)	<0.001
Medication use <sup>‡</sup>						
Antihypertensive	1479	9.0	8289	5.1	1.91 (1.80-2.03)	<0.001
Statins	1735	10.6	16166	9.9	1.09 (1.03-1.15)	0.003
Antidiabetics	1380	8.4	20457	12.5	0.64 (0.60-0.67)	<0.001
Anti-platelet agents	1351	8.3	5225	3.2	2.82 (2.64-3.00)	<0.001
Disease-modifying antirheumatic drugs (excluding NSAIDs)	115	0.7	748	0.5	1.54 (1.27-1.88)	<0.001
Steroids	2270	13.9	12123	7.4	2.03 (1.93-2.13)	<0.001
NSAIDs	6710	41.0	53013	32.4	1.46 (1.41-1.51)	<0.001

Abbreviations: NHI, national health insurance program; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TWN, Taiwan dollars.

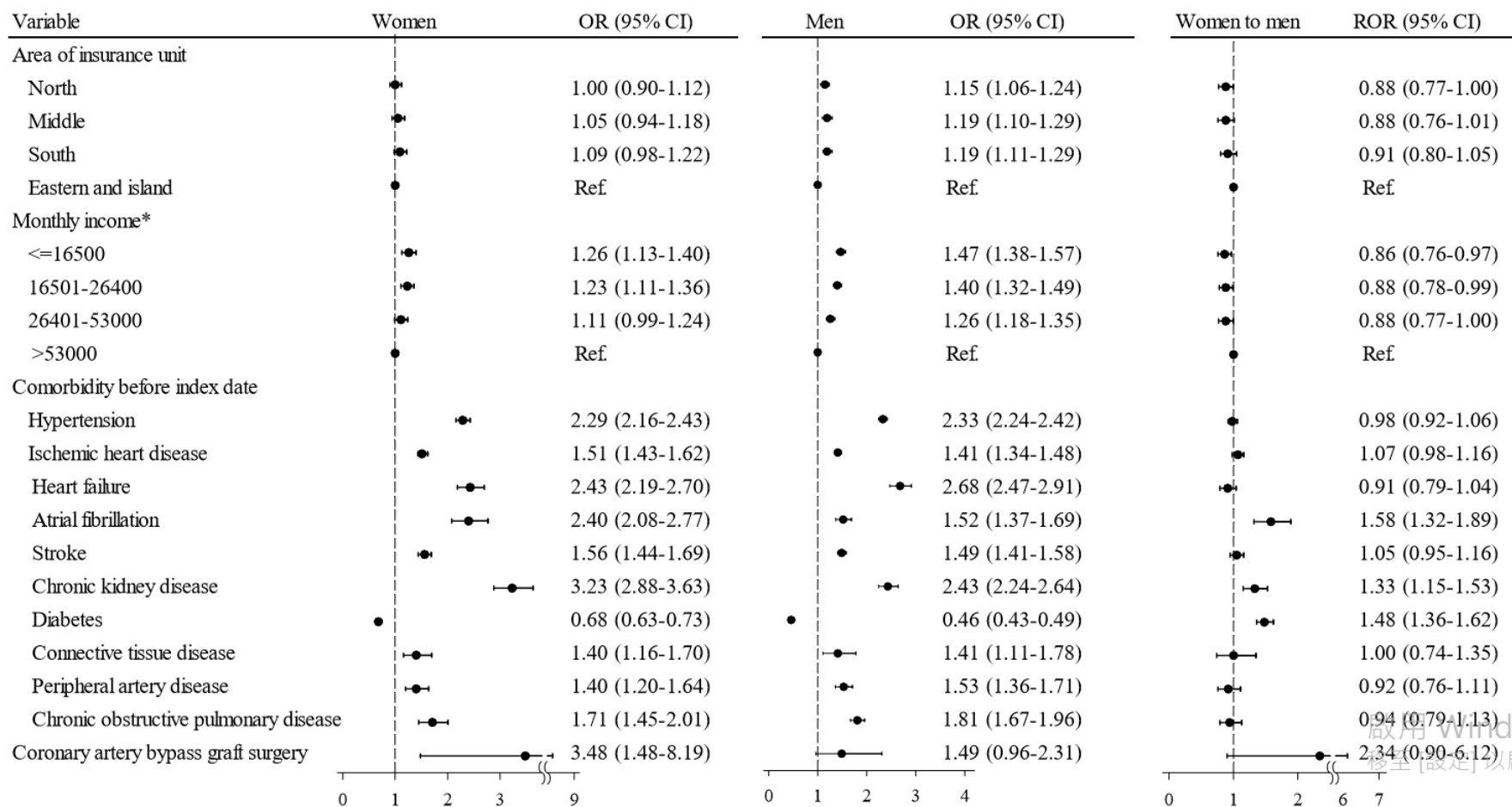
\*Monthly income for estimating the insurance premiums.

<sup>†</sup>Defined by at least two outpatient claims or one inpatient claim within 1 year before index date recorded with the corresponding diagnosis codes (surgery procedure codes for coronary artery bypass graft surgery)

<sup>‡</sup>Medication use was defined as at least two prescriptions within 180 days before index date.



**Figure 5. Crude odds ratios for aortic dissection associated with demographics and the risk factors, and the women to men relative ratios.** Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ROR, relative odds ratio. \* Monthly income used to calculate the insurance



**Figure 6. Adjusted odds ratios for aortic dissection associated with demographics and the risk factors, and the women to men relative ratios.** Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ROR, relative odds ratio. \* Monthly income used to calculate the insurance premiums.

綜合上述，雖然男性與女性的 AD 共病、危險因子相似，但是危險因子和 AD 的關聯強度不完全相同。過去研究雖曾描述男性、女性 AD 病人的共病、危險因子盛行率，但未曾比較危險因子和 AD 的關聯強度是否有性別差異。我們發現腎臟病、心房顫動和 AD 的關聯強度在女性高於男性，此外，2021 年國際腎臟學會的報告指出，慢性腎臟病和 AD 的關聯之研究極少，尤其追蹤型的研究缺乏，本計畫的研究結果補充了此知識缺口，證明慢性腎臟病和 AD 的關聯強，且在女性高於男性<sup>32</sup>。

已知 AD 是心臟手術的合併症，可能在手術期間、手術後初期與後期發生<sup>33,34</sup>。本研究顯示冠狀動脈繞道手術是 AD 的危險因子，OR 在女性、男性有明顯差異(分別為 3.48、1.49)；雖可能因研究個案少，ROR 僅達統計邊緣顯著，其 ROR 達到 2.34，仍傾向顯示冠狀動脈繞道手術和 AD 的關聯強度在女性高於男性。過去研究指出，在非主動脈心臟手術後，主動脈瓣反流(aortic regurgitation)、高血壓、脆弱的主動脈是未來 AD 的強預測因子<sup>35</sup>。薄且脆弱的主動脈壁可能與血管的病理變化有關，而隨著年紀增長，女性可能更易出現主動脈壁的不良生理變化<sup>35-37</sup>。此外，越來越多研究顯示，相較於男性，女性在接受心臟相關手術後，預後較差，例如心臟、腦血管疾病的發生率較高，全死因死亡率也較高<sup>38,39</sup>。因此，我們觀察到女性冠狀動脈繞道手術和 AD 的關聯強度較高(相較於男性)，可能因男性和女性的病生理特性不同，因而女性的心臟手術較複雜，手術治療的效果與預後較差<sup>39</sup>。

本計畫是保險申報之行政資料分析，因而有相關的研究困難與限制。AD 的死亡率與其類型有關，但因缺乏影像學檢查結果，我們只能依據手術代碼區分 A 型、B 型，無法納入完整的樣本進行有關不同 AD 類型的探討；不過，文獻顯示 AD 類型的佔比沒有性別差異，因此，預期 AD 類型不至於對於 AD 死亡率之性別差異比較造成嚴重的干擾效應。此外，本計畫的發生率估計，僅能納入有就醫者，因此會低估，若是發生 AD、且在院外死亡的比例有性別差異，我們估計的 AD 發生率之性別差異可能有偏誤。此外，抽菸是 AD 的危險因子，但我們使用的資料庫未能包含抽菸資訊，可能對其他危險因子與 AD 的關聯造成干擾效應。不過，假如抽菸和 AD 的關聯強度沒有性別差異，預期對於性別差異之估計值(ROR)應不至於造成偏誤。

綜合上述，本計畫結果顯示，在過去 14 年間，男性和女性的 AD 發生率沒有顯著增加。相較於男性 AD 病人，女性病人的 30 日死亡率持續較高，主要是在未接受手術的群體，顯示在 AD 的治療照護和預後可能存在性別差異。此外，男性和女性 AD 的危險因子相似，但是腎臟病、心房顫動、冠狀動脈繞道術和 AD 的關聯強度在女性明顯較高，未來研究值得針對這些危險因子進一步探究。這些研究結果顯示性別特定的 AD 防治策略有其必要。



## 五、参考文献

1. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79(2):176-80. (In eng). DOI: 10.4065/79.2.176.
2. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013;127(20):2031-7. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.112.000483.
3. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, Payne D, Hall SF, Johnson AP. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: A population-based study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2018;155(6):2254-2264.e4. (In eng). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.105.
4. Smedberg C, Steuer J, Leander K, Hultgren R. Sex differences and temporal trends in aortic dissection: a population-based study of incidence, treatment strategies, and outcome in Swedish patients during 15 years. *European heart journal* 2020;41(26):2430-2438. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa446.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014;35(41):2873-926. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
6. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation* 2018;137(17):1846-1860. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.117.031264.
7. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(4):350-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.029.
8. Evangelista A, Barrabés JA, Lidón RM, et al. Changes in the diagnosis and management of acute aortic syndrome and associated mortality in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74(3):257-262. (In engspa). DOI:

- 10.1016/j.rec.2020.02.015.
9. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, et al. Economic Burden and Healthcare Resource Use for Thoracic Aortic Dissections and Thoracic Aortic Aneurysms-A Population-Based Cost-of-Illness Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2020;9(11):e014981. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.119.014981.
  10. Yang GF, Sheng LJ, Peng W, Peng ZY, Chai XP. Comorbidity: A novel insight to aortic dissection. *International journal of cardiology* 2016;207:53-4. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.054.
  11. DeMartino RR, Sen I, Huang Y, et al. Population-Based Assessment of the Incidence of Aortic Dissection, Intramural Hematoma, and Penetrating Ulcer, and Its Associated Mortality From 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11(8):e004689. (In eng). DOI: 10.1161/circoutcomes.118.004689.
  12. Melvinsdottir IH, Lund SH, Agnarsson BA, Sigvaldason K, Gudbjartsson T, Geirsson A. The incidence and mortality of acute thoracic aortic dissection: results from a whole nation study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016;50(6):1111-1117. (In eng). DOI: 10.1093/ejcts/ezw235.
  13. Tang X, Lu K, Liu X, et al. Incidence and Survival of Aortic Dissection in Urban China: Results from the National Insurance Claims for Epidemiological Research (NICER) Study. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;17:100280. (In eng). DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100280.
  14. Gouveia EMR, Mourão M, Caldeira D, et al. A systematic review and meta-analysis of the incidence of acute aortic dissections in population-based studies. *Journal of vascular surgery* 2022;75(2):709-720. (In eng). DOI: 10.1016/j.jvs.2021.08.080.
  15. Lempel JK, Frazier AA, Jeudy J, et al. Aortic arch dissection: a controversy of classification. *Radiology* 2014;271(3):848-55. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.14131457.
  16. 陳錦康, 楊世敦, 源嘉鳳, 謝旭滿. 主動脈剝離多樣性臨床表徵. *重症醫學雜誌* 2008;9(2):133-144. (繁體中文). DOI: 10.30035/tccm.200806.0008.
  17. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109(24):3014-21. (In eng). DOI: 10.1161/01.Cir.0000130644.78677.2c.
  18. Chen SW, Kuo CF, Huang YT, et al. Association of Family History With Incidence and Outcomes of Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76(10):1181-1192. (In eng). DOI:

- 10.1016/j.jacc.2020.07.028.
19. Maitusong B, Sun HP, Xielifu D, et al. Sex-Related Differences Between Patients With Symptomatic Acute Aortic Dissection. *Medicine* 2016;95(11):e3100. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000003100.
  20. Chemtob RA, Hjortdal V, Ahlsson A, et al. Effects of Sex on Early Outcome following Repair of Acute Type A Aortic Dissection: Results from The Nordic Consortium for Acute Type A Aortic Dissection (NORCAAD). *Aorta (Stamford, Conn)* 2019;7(1):7-14. (In eng). DOI: 10.1055/s-0039-1687900.
  21. Conway BD, Stamou SC, Kouchoukos NT, Lobdell KW, Hagberg RC. Effects of Gender on Outcomes and Survival Following Repair of Acute Type A Aortic Dissection. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc* 2015;24(2):93-8. (In eng). DOI: 10.1055/s-0034-1396341.
  22. Friedrich C, Salem MA, Puehler T, et al. Sex-specific risk factors for early mortality and survival after surgery of acute aortic dissection type a: a retrospective observational study. *Journal of cardiothoracic surgery* 2020;15(1):145. (In eng). DOI: 10.1186/s13019-020-01189-w.
  23. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Gender differences in patients undergoing surgery for acute type A aortic dissection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015;150(3):581-7.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.06.031.
  24. Carbone A, Ranieri B, Castaldo R, et al. Sex Differences in Type A Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023 (In eng). DOI: 10.1093/eurjpc/zwad009.
  25. Huckaby LV, Sultan I, Trimarchi S, et al. Sex-Based Aortic Dissection Outcomes From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *The Annals of thoracic surgery* 2022;113(2):498-505. (In eng). DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.100.
  26. Hsu ME, Chou AH, Cheng YT, et al. Outcomes of Acute Aortic Dissection Surgery in Octogenarians. *Journal of the American Heart Association* 2020;9(18):e017147. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.120.017147.
  27. Woodward M. Rationale and tutorial for analysing and reporting sex differences in cardiovascular associations. *Heart (British Cardiac Society)* 2019;105(22):1701-1708. (In eng). DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315299.
  28. Mehta RH, O'Gara PT, Bossone E, et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(4):685-92. (In eng). DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02005-3.

29. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145(23):e1059-e1071. (In eng). DOI: 10.1161/cir.0000000000001071.
30. Liang NL, Genovese EA, Al-Khoury GE, Hager ES, Makaroun MS, Singh MJ. Effects of Gender Differences on Short-term Outcomes in Patients with Type B Aortic Dissection. *Ann Vasc Surg* 2017;38:78-83. (In eng). DOI: 10.1016/j.avsg.2016.06.006.
31. Mujahid MS, Peterson PN. JAHA Go Red for Women Spotlight 2023. *Journal of the American Heart Association* 2023;12(5):e029832. (In eng). DOI: 10.1161/jaha.123.029832.
32. Johansen KL, Garimella PS, Hicks CW, et al. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2021;100(1):35-48. (In eng). DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.029.
33. Stanger O, Oberwalder P, Dacar D, Knez I, Rigler B. Late dissection of the ascending aorta after previous cardiac surgery: risk, presentation and outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2002;21(3):453-8. (In eng). DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01144-7.
34. Williams ML, Sheng S, Gammie JS, Rankin JS, Smith PK, Hughes GC. Richard E. Clark Award. Aortic dissection as a complication of cardiac surgery: report from the Society of Thoracic Surgeons database. *The Annals of thoracic surgery* 2010;90(6):1812-6; discussion 1816-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.023.
35. Stanger O, Schachner T, Gahl B, et al. Type A aortic dissection after nonaortic cardiac surgery. *Circulation* 2013;128(15):1602-11. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.113.002603.
36. Chung J, Coutinho T, Chu MWA, Ouzounian M. Sex differences in thoracic aortic disease: A review of the literature and a call to action. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2020;160(3):656-660. (In eng). DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.194.
37. Yuan SM, Jing H. Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2011;26(1):107-15. (In engpor). DOI: 10.1590/s0102-76382011000100019.
38. de Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, et al. Excess mortality in

women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000-2009. *International journal of cardiology* 2014;176(2):456-63. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.091.

39. Gaudino M, Di Franco A, Alexander JH, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *European heart journal* 2021 (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehab504.

110年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：陳培君		計畫編號：110-2629-B-039-001-		
計畫名稱：主動脈剝離流行病學特徵、治療與預後之性別差異分析(L03)				
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇
		研討會論文	0	
		專書	0	本
		專書論文	0	章
		技術報告	0	篇
		其他	0	篇
國外	學術性論文	期刊論文	1	篇
		研討會論文	0	
		專書	0	本
		專書論文	0	章
		技術報告	0	篇
		其他	0	篇
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次
		碩士生	0	
		博士生	0	
		博士級研究人員	0	
		專任人員	0	
	非本國籍	大專生	0	
		碩士生	0	
		博士生	0	
		博士級研究人員	0	
		專任人員	0	
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)		本文被收錄於國際期刊JAHA Go Red for Women Spotlight 2023，相關編輯評論發表於 J Am Heart Assoc. 2023;12(5):e029832。Go Red for Women是美國心臟協會創立的一個倡議平台，目的為提高女性的心血管健康的認知與意識，以及改善女性健康。		